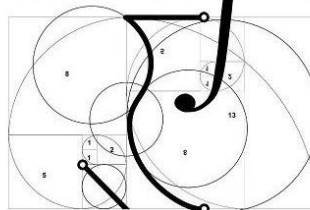


XX EREMAT SUL

Encontro Regional
de Estudantes de
Matemática da Região Sul



O NOVO MODELO FRONT VELOCITY APLICADO NA SEPARAÇÃO DOS ENANTIÔMEROS DO ANESTÉSICO CETAMINA

Nicolý Oliveira Coral – nicoly.coral@gmail.com

Fundação Universidade Federal do Pampa, Campus Bagé, 96413-170 – Bagé, RS, Brasil

Anderson Luís Jeske Bihain – anderson.bihain@unipampa.edu.br

Fundação Universidade Federal do Pampa, Campus Bagé, 96413-170 – Bagé, RS, Brasil

Resumo. No presente trabalho, a potencialidade da abordagem Front Velocity foi avaliada na caracterização da coluna cromatográfica utilizada para a separação dos enantiômeros do racêmico Cetamina. Para realizar tal tarefa os perfis do modelo foram ajustados aos tempos experimentais de residência de cada enantiômero na coluna de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), ajuste esse feito via otimização dos parâmetros de transferência de massa dos compostos submetidos à separação neste processo. Para a determinação desses parâmetros a solução de problema inverso foi realizada utilizando o método Random Restricted Window (R2W), que é considerado um método estocástico simples, o qual utiliza um algoritmo de busca com uma distribuição aleatória. Além disso, uma breve análise da capacidade das equações do modelo representarem os mecanismos de transferência de massa no processo foi realizada. Os resultados das simulações realizadas mostraram que a abordagem Front Velocity possui potencial na simulação da transferência de massa da separação de enantiômeros, assim como também representa as situações de sobrecarga em uma coluna cromatográfica.

Palavras Chave: Cromatografia Líquida, Modelagem, Simulação, Problema Inverso.

1. INTRODUÇÃO

Compostos quirais normalmente possuem em sua estrutura carbonos assimétricos. Correlacionado a isso, essas substâncias desenvolvem atividade óptica e por consequência possuem isômeros que são a imagem especular um do outro, não sobreponíveis, designados enantiômeros. Essa concepção é de extrema importância para a indústria farmacêutica, pois quando desenvolve-se um determinado fármaco é necessário ter o conhecimento de quais são seus efeitos no organismo humano. Se determinada substância apresentar carbono assimétrico, ela pode possuir enantiômeros com diferentes atividades farmacológicas (CHOI, *et al.*, 2007). Isso significa que um dos enantiômeros pode causar um efeito indesejado na saúde do indivíduo, motivo pelo qual existem processos para separar um enantiômero do outro em uma mistura racêmica.

O Leito Móvel Simulado (LMS), criado pela Universal Oil Products (BROUGHTON, 1961), é um processo de separação cromatográfica, que possui como característica principal promover o contato contracorrente e contínuo entre a fase sólida (material adsorvente) e a fase líquida (fase que transporta o composto a ser separado no processo). Esse contato contracorrente resulta em um alto índice de pureza na separação de componentes submetidos à separação. Uma etapa prévia e indispensável na modelagem do LMS é a caracterização da coluna cromatográfica, onde se determinam as características dos compostos envolvidos. O presente estudo tem por objetivo principal avaliar o novo modelo cinético de transferência de massa, *Front Velocity* (Bihain, 2014), na caracterização da coluna cromatográfica para a adsorção dos enantiômeros do anestésico Cetamina.

2. MODELAGEM

O processo LMS, Fig. 1, é composto por colunas cromatográficas ligadas em série divididas em quatro seções. Neste o movimento da fase sólida (constituída em geral por pó de carvão ativado empacotado contido nas colunas) é simulado pela troca de posição das correntes de entradas e saídas. Entradas de alimentação (fase líquida contendo os solutos a serem separados na mistura mais um eluente), e do dessorvente (solvente responsável por regenerar o sólido adsorvente). Saídas de extrato (onde é coletado o composto mais adsorvido) e o refinado (onde é coletado o composto menos adsorvido).

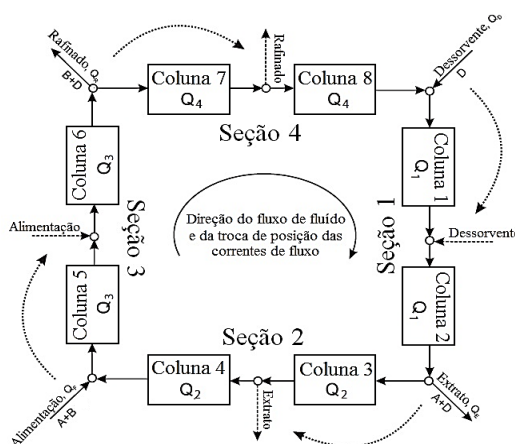


Figura 1 - Representação esquemática do LMS.

Uma etapa prévia e indispensável na modelagem do processo LMS é a caracterização da coluna cromatográfica, pois esta apresenta os primeiros resultados de uma pesquisa em andamento. Na contra mão da modelagem clássica que utiliza isotermas de adsorção na caracterização da coluna cromatográfica, a abordagem *Front Velocity* analisa o mecanismo cinético de transferência de massa envolvido na migração das moléculas dos componentes a serem separados.

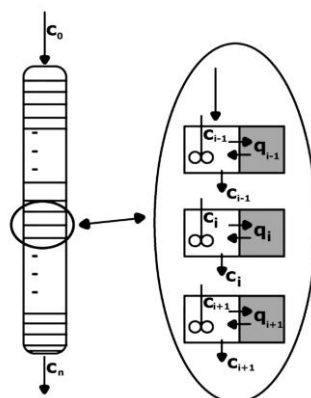


Figura 2 - Representação esquemática do LMS.

A abordagem *Front Velocity* considera a convecção como fase dominante no transporte do eluente ao longo da coluna cromatográfica. Nessa abordagem um modelo discreto (etapas) é adotado, em que a vazão determina o avanço da fase líquida ao longo da coluna. As etapas são: avanço da fase líquida e posterior transporte de massa entre as fases líquida e sólida, este último no mesmo intervalo de tempo (Bihain, 2014). A velocidade (v) de adsorção/dessorção, Eq. (1)., é influenciada pela taxa de fluxo com que a fase líquida é injetada para o interior da coluna cromatográfica.

$$v = \frac{Q}{\varepsilon A_T} \quad (1)$$

Para realizar a simulação da transferência de massa os efeitos da dispersão axial e da resistência à transferência de massa foram desconsiderados. Para caracterizar a cinética de transferência de massa entre as fases líquida e sólida, o modelo global de cinética de transferência de massa, Eq. (2). e Eq. (3)., foram adotadas juntamente com uma cinética de Langmuir (formação de camadas no material adsorvente) para descrever a taxa de consumo das moléculas no processo.

$$\frac{dC}{dt} = -k_1 C (q_m - q) + k_2 q \quad (2)$$

$$\frac{dq}{dt} = k_1 C (q_m - q) - k_2 q \quad (3)$$

Nas equações apresentadas, os termos, C , e q são, respectivamente, a concentração na fase líquida e sólida, q_m representa a capacidade máxima de adsorção, k_1 e k_2 são parâmetros globais de transferência de massa, sendo que estes englobam todos os fenômenos de transferência de massa entre as fases líquida e sólida. O parâmetro k_1 está relacionado com a cinética de adsorção enquanto k_2 com a cinética de dessorção. Para o cálculo da transferência de massa, a coluna cromatográfica foi discretizada em volumes de controle de comprimento ξ que se movem ao longo da coluna com a mesma velocidade do eluente, conforme pode ser observado na Fig. 2. O intervalo de tempo Δt necessário para a fase líquida se mover ao longo de cada volume de controle é obtido a partir da Eq. (4). onde o volume total (V) da coluna é dividido pelo número de volumes

de controle. Na equação, Q é a vazão volumétrica, ε é a porosidade e n é o número de volumes de controle da coluna porosa.

$$\Delta t = \frac{\varepsilon.V}{n.Q} \quad (4)$$

As equações do modelo em questão apresentam parâmetros que precisam ser determinados via solução do problema inverso, para isso a ferramenta Random Restrict Window (R2W) (Câmara e Silva Neto, 2008) foi empregada. O R2W é um método estocástico que faz uma análise da função custo a partir de estimativas aleatórias pré-definidas dos parâmetros que se deseja ajustar, assumindo novas buscas aleatórias, em uma janela de domínio restrito nas proximidades dos melhores candidatos à solução. A Fig. 3 mostra uma representação esquemática do algoritmo.

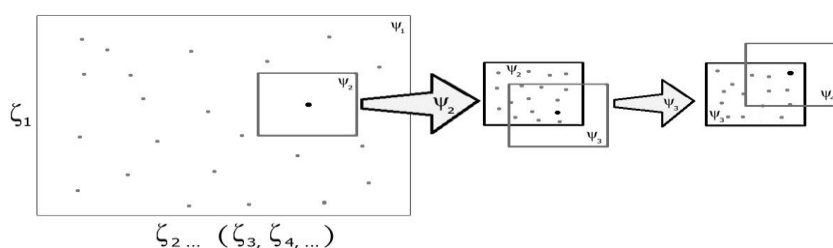


Figura 3 - Representação esquemática do algoritmo R2W

3. RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados da simulação do modelo de transferência de massa com cinética de Langmuir Fig. 4(a) e 4(b). Na Fig. 4(a) a concentração da alimentação foi variada e uma ampliação do pico foi observada, além de um aumento significativo de sua largura. Também pode ser observado o efeito cauda (peak tailing), que é uma das características da isoterma de Langmuir.

Na Fig. 4(b) o modelo foi avaliado diminuindo a capacidade máxima de adsorção da fase sólida. Nas simulações a coluna cromatográfica é sujeita a uma sobrecarga de adsorção, que é observada quando a capacidade máxima de adsorção admite pequenos valores. Neste caso a medida de concentração atinge valor igual à concentração de entrada da coluna (concentração de alimentação).

Os resultados das simulações apresentadas, nesta seção, demonstram que a utilização de modelos com parâmetros globais de transferência de massa, associados a equações cinéticas, levam ao mesmo comportamento observado na literatura, com o uso de isotermas Langmuir. Portanto, a partir dessas observações a caracterização de uma coluna cromatográfica não pode ser exclusivamente relacionada com a aplicação das isotermas, mas também a modelos cinéticos de transferência de massa.

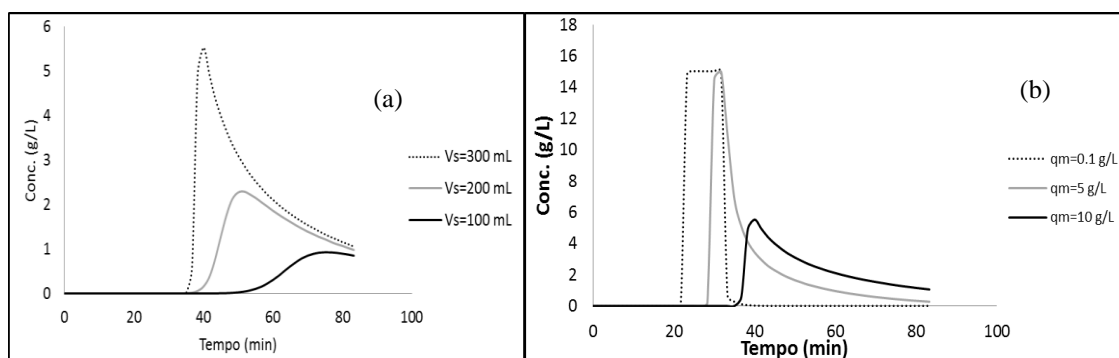


Figura 4 - (a): Efeito da variação do volume da amostra. (b): Variação da capacidade máxima de adsorção.

Na caracterização da coluna cromatográfica foram determinadas as constantes de adsorção e dessorção através da aplicação da ferramenta inversa R2W, como se pode ver na Tabela 1 (onde R^* representa resíduos quadrados), assim como o número de estágios de equilíbrio (volumes de controle), que nesta abordagem são definidos pela velocidade com que a fase líquida percola a coluna cromatográfica.

A comparação entre os dados experimentais e a simulação usando os valores definidos na tabela 1 está representada na ilustração da Fig. 5 onde verifica-se bons resultados na caracterização da coluna cromatográfica, para a separação dos enantiômeros do anestésico Cetamina usando a abordagem proposta nesse trabalho.

Tabela 1 - Parâmetros de transferência de massa obtidos a partir da aplicação do R2W.

	Enantiômero S	Enantiômero R
k_1	0,00218857	0,00247352
k_2	0,05430671	0,02700426
$K_{eq}=k_1/k_2$	0,04030017	0,09159742
n	505	505
q_m	30	30
R^*	2,54E-06	1,87E-06

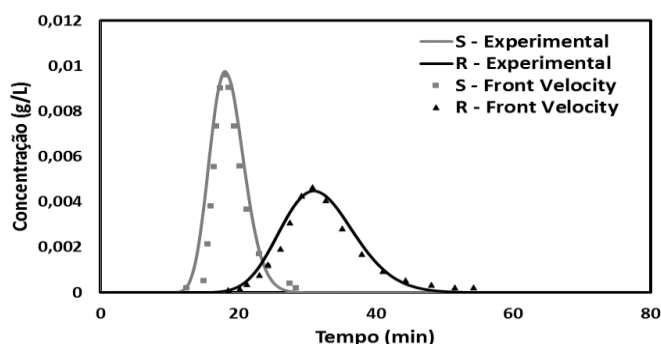


Figura 5 - Cromatograma de injeção da Cetamina racêmica na coluna de análise empacotada com MCTA.

A ideia proposta de modelar o experimento de pulso com equações cinéticas de transferência de massa, em lugar de realizar experimentos de equilíbrio e combiná-los a

algum tipo de isoterma de adsorção, mostrou-se bem sucedida, uma vez que reproduziu de forma satisfatória o experimento de pulso e gerou as informações necessárias para as posteriores simulações do LMS.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e FAPERGS.

REFERÊNCIAS

- BIHAIN, A.L.J. **Desenvolvimento e avaliação de novas abordagens de modelagem de processos de separação em leito móvel simulado**. 2014. Tese (Doutorado) - Modelagem computacional, Nova Friburgo UERJ.
- BROUGHTON, D. B. 1961. Simulated Moving Bed. US002985589 USA, 23 de Maio de 1961.
- CÂMARA, L.D.T.; SILVA NETO, A.J. Inverse Stochastic Characterization of Adsorption Systems by a Random Restricted Window (R2W) Method. Rio de Janeiro - RJ: International Conference on Engineering Optimization (ENGOPT), 2008.
- CHOI, Y. J.; HAN, S. K.; CHUNG, S. T.; ROW, K. H. Separation of Racemic Bupivacaine Using Simulated Moving Bed with Mathematical Model. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, Vol. 12, pp. 625-633, 2007.